

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonisamide Sandoz, 25 mg, kapsułki, twarde  
Zonisamide Sandoz, 50 mg, kapsułki, twarde  
Zonisamide Sandoz, 100 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Zonisamide Sandoz, 25 mg

Każda kapsułka, twarda zawiera 25 mg zonisamidu (*Zonisamidum*).

#### Zonisamide Sandoz, 50 mg

Każda kapsułka, twarda zawiera 50 mg zonisamidu (*Zonisamidum*).

#### Zonisamide Sandoz, 100 mg

Każda kapsułka, twarda zawiera 100 mg zonisamidu (*Zonisamidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

#### Zonisamide Sandoz, 25 mg

Kapsułka z białym matowym korpusem i białym matowym wieczkiem (nr 4, 14,4 mm) z czarnym oznakowaniem „Z 25”.

#### Zonisamide Sandoz, 50 mg

Kapsułka z białym matowym korpusem i białym matowym wieczkiem (nr 3, 15,8 mm) z czerwonym oznakowaniem „Z 50”.

#### Zonisamide Sandoz, 100 mg

Kapsułka z białym matowym korpusem i białym matowym wieczkiem (nr 1, 19,3 mm) z czarnym oznakowaniem „Z 100”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zonisamide Sandoz jest wskazany:

- ♦ w monoterapii, jako leczenie napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką (patrz punkt 5.1);
- ♦ w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie - dorośli

##### *Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca*

U dorosłych zonisamid można podawać w monoterapii lub dodawać do aktualnie stosowanego

leczenia. Dawkę należy dostosowywać na podstawie efektu klinicznego. W tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące zwiększania dawki i wielkości dawki podtrzymującej. U niektórych pacjentów, zwłaszcza nieleczonych produktami indukującymi izoenzym CYP3A4, można uzyskać odpowiedź kliniczną na leczenie stosując mniejsze dawki.

#### *Odstawianie produktu leczniczego*

Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania zonisamidu, produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych u pacjentów dorosłych zmniejszono dawki o 100 mg co tydzień, modyfikując jednocześnie dawkowanie innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (jeżeli było to konieczne).

**Tabela 1 Zalecane zwiększanie dawki i dawki podtrzymujące u dorosłych**

Schemat leczenia	Faza dostosowania dawki			Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
	Tydzień 1. + 2.	Tydzień 3. + 4.	Tydzień 5. + 6.	
<b>Monoterapia</b> Dorośli z nowym rozpoznaniem	100 mg/dobę (raz na dobę)	200 mg/dobę (raz na dobę)	300 mg/dobę (raz na dobę)	300 mg na dobę (raz na dobę). Jeśli konieczne jest zastosowanie większej dawki: zwiększać dawkę o 100 mg w odstępach dwutygodniowych, do dawki maksymalnej 500 mg.
<b>Leczenie wspomagające</b> - z zastosowaniem induktorów CYP3A4; (patrz punkt 4.5)	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3. do 5.	300 do 500 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)
	50 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Zwiększanie dawki o 100 mg co tydzień	
- bez zastosowania induktorów CYP3A4; lub w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby	Tydzień 1.+2.	Tydzień 3. + 4.	Tydzień 5. do 10.	300 do 500 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). U niektórych pacjentów można uzyskać odpowiedź stosując mniejsze dawki.
	50 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Zwiększanie dawki maksymalnie o 100 mg co drugi tydzień	

#### Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania zonisamidu u szczególnych grup pacjentów

##### *Dzieci i młodzież (w wieku co najmniej 6 lat)*

##### *Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca*

U dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat zonisamid należy dołączyć do aktualnie stosowanego leczenia. Dawkę należy dostosowywać na podstawie efektu klinicznego. W Tabeli 2 przedstawiono zalecenia dotyczące zwiększania dawki i wielkości dawki podtrzymującej. U niektórych pacjentów, zwłaszcza nieleczonych produktami indukującymi izoenzym CYP3A4, można uzyskać odpowiedź kliniczną na leczenie stosując mniejsze dawki.

Lekarze powinni zwrócić uwagę dzieci i młodzieży oraz ich rodziców/opiekunów na ostrzeżenie dla pacjenta (znajdujące się w ulotce), dotyczące zapobiegania udarowi cieplnemu (patrz punkt 4.4 „Dzieci i młodzież”).

**Tabela 2 Dzieci i młodzież (w wieku co najmniej 6 lat) - zalecane zwiększanie dawki i dawki podtrzymujące**

Schemat leczenia	Faza dostosowywania dawki		Zwykle stosowana dawka podtrzymująca	
	Tydzień 1.	Tydzień 2. do 8.	Pacjenci o masie ciała 20 do 55 kg <sup>a</sup>	Pacjenci o masie ciała >55 kg
Leczenie wspomagające - z zastosowaniem induktorów CYP3A4; (patrz punkt 4.5)	1 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Zwiększenie dawki <b>co tydzień</b> o 1 mg/kg mc.	6 do 8 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	300-500 mg/dobę (raz na dobę)
	<b>Tydzień 1. + 2.</b>	<b>Tygodnie ≥3.</b>	6 do 8 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	300-500 mg/dobę (raz na dobę)
- bez zastosowania induktorów CYP3A4	1 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Zwiększenie dawki <b>co dwa tygodnie</b> o 1 mg/kg mc.		

**Uwaga:**

<sup>a</sup> W celu zapewnienia utrzymania dawki leczniczej należy kontrolować masę ciała dziecka i w razie zmiany masy ciała w zakresie do 55 kg dostosować dawkę.

Zakres dawkowania to 6-8 mg/kg mc./dobę do maksymalnej dawki 500 mg/dobę.

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności zonisamidu u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 20 kg.

Dane z badań klinicznych u pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała poniżej 20 kg.

Precyzyjne podanie obliczonej dawki zonisamidu przy użyciu dostępnych na rynku kapsułek nie zawsze jest możliwe. W takich przypadkach zaleca się zaokrąglenie (w górę lub w dół) dawki do najbliższej wartości, którą można uzyskać stosując dostępne kapsułki produktu leczniczego Zonisamide Sandoz o określonej mocy (25 mg, 50 mg i 100 mg).

*Odstawianie produktu leczniczego*

Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania zonisamidu, produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży odstawiano produkt leczniczy przez zmniejszenie dawki o około 2 mg/kg mc. w odstępach tygodniowych (tj. zgodnie ze schematem w tabeli 3).

**Tabela 3 Dzieci i młodzież (w wieku co najmniej 6 lat) - zalecany schemat zmniejszania dawki**

Masa ciała	Zmniejszenie dawki w odstępach tygodniowych o:
20-28 kg	25 do 50 mg/dobę*
29-41 kg	50 do 75 mg/dobę *
42-55 kg	100 mg/dobę*
>55 kg	100 mg/dobę*

**Uwaga:**

\* Wszystkie dawki podaje się raz na dobę.

*Osoby w podeszłym wieku*

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie osób w podeszłym wieku ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania zonisamidu w tej grupie wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa zonisamidu (patrz punkt 4.8).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących takich pacjentów. Może być u nich konieczne wolniejsze zwiększanie dawki. Ponieważ zonisamid i jego metabolity są wydalane przez nerki, stosowanie produktu leczniczego należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie, utrzymujące się zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzono korelację klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach z klirensem kreatyniny. U osób z klirensem kreatyniny <20 ml/min obserwowano zwiększenie o 35% wartości AUC zonisamidu.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano stosowania zonisamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym należy zachować ostrożność. U tych pacjentów może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki zonisamidu.

#### Sposób stosowania

Zonisamid w kapsułkach twardych jest przeznaczony do podawania doustnego.

#### Wpływ pokarmu

Zonisamid można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, na sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Wysypka z niewyjaśnionej przyczyny

<b>Podczas leczenia zonisamidem występują ciężkie wysypki, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.</b>
---

U pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona wysypka, należy rozważyć odstawienie zonisamidu. Wszystkich pacjentów, u których wystąpi wysypka podczas przyjmowania zonisamidu, należy poddać ścisłej obserwacji, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie inne przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

#### Napady drgawkowe podczas odstawiania produktu leczniczego

Zgodnie z aktualnymi zasadami praktyki klinicznej, przerwanie stosowania zonisamidu u pacjentów z padaczką wymaga stopniowego zmniejszania dawki, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych w trakcie odstawiania leku. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków przeciwpadaczkowych stosowanych razem z zonisamidem w ustabilizowanej terapii skojarzonej, w celu rozpoczęcia monoterapii zonisamidem. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z zonisamidem.

#### Działania niepożądane sulfonamidów

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Silne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną (która w bardzo rzadkich przypadkach może prowadzić do zgonu).

Zgłaszano przypadki agranulocytozy, małopłytkowości, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej,

pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych, które umożliwiłyby ocenę związku (jeśli istnieje) między dawką i czasem trwania leczenia a tymi działaniami.

#### Ostra krótkowzroczność oraz jaskra wtórna zamykającego się kąta

U dorosłych, dzieci i młodzieży otrzymujących zonisamid zgłaszano występowanie zespołu, na który składa się ostra krótkowzroczność związana z jaskrą wtórną zamykającego się kąta. Do objawów zalicza się nagłe zmniejszenie ostrości wzroku i (lub) ból oczu. Badania okulistyczne mogą wykazać krótkowzroczność, spłycenie komory przedniej, przekrwienie oczu (zaczerwienienie) i zwiększone ciśnienie śródgałkowe. Wystąpienie tego zespołu może wiązać się z wysiękiem z regionu łuku brwiowego, co prowadzi do przemieszczenia do przodu soczewki i tęczówki, z jaskrą wtórną zamykającego się kąta. Objawy mogą wystąpić w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie polega między innymi na jak najszybszym odstawieniu zonisamidu, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego oraz zastosowaniu odpowiednich środków zmniejszających ciśnienie śródgałkowe. Nielezione podwyższone ciśnienie śródgałkowe, niezależnie od przyczyny, może doprowadzić do poważnych konsekwencji, włącznie z trwałą utratą wzroku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia zonisamidem pacjentów, u których w przeszłości występowały choroby oczu.

#### Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze w różnych wskazaniach odnotowano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała również nieznacznie zwiększone ryzyko myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego zagrożenia w odniesieniu do zonisamidu.

Z tego względu należy obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjentom (i ich opiekunom) należy zalecić, aby zwracali się o pomoc medyczną w razie wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych.

#### Kamienie nerkowe

U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może występować zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami, takimi jak kolka nerkowa, ból w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Kamica nerkowa może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia nerek. Do czynników ryzyka kamicy nerkowej należą powstawanie kamieni w przeszłości, kamica nerkowa i hiperkalciuria w wywiadzie rodzinnym. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza jednoznacznie o powstawaniu kamieni w trakcie leczenia zonisamidem. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki, które mogą spowodować powstanie kamieni nerkowych. Aby ograniczyć to ryzyko pomocne może być, zwłaszcza u osób z czynnikami predysponującymi, zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu.

#### Kwasica metaboliczna

Leczenie zonisamidem wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). Ta kwasica metaboliczna wynika ze zwiększonego wydalania wodorowęglanów w moczu na skutek hamowania anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe obserwowano w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych zonisamidu oraz po wprowadzeniu zonisamidu do obrotu. Kwasica metaboliczna występuje na ogół na wczesnym etapie leczenia zonisamidem, choć może również wystąpić w innych okresach terapii. Zwykle dochodzi do niewielkiego lub umiarkowanego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów (średnie zmniejszenie około 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg); znacznie większe zmniejszenie występuje rzadko. Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w wyniku leczenia zonisamidem może pogłębiać się na skutek zaburzeń lub stosowanych metod leczenia predysponujących do rozwoju kwasicy (tj. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogenna lub określone produkty lecznicze).

Wydaje się, że ryzyko kwasicy metabolicznej wywołanej przez zonisamid może być częstsze i poważniejsze u młodszych pacjentów. U pacjentów leczonych zonisamidem i obciążonych zwiększonym ryzykiem kwasicy na skutek współistniejących zaburzeń, pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań kwasicy metabolicznej i pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną należy poddać obserwacji i kontrolować u nich stężenie wodorowęglanów w surowicy. W razie rozwoju i utrzymywania się kwasicy metabolicznej należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie zonisamidu (przeprowadzane stopniowo) ze względu na możliwość wystąpienia osteopenii.

Jeśli mimo utrzymującej się kwasicy podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu leczenia zonisamidem, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Kwasica metaboliczna może doprowadzić do hiperamonemii, której występowanie, w połączeniu z encefalopatią lub bez, zgłaszano podczas leczenia zonisamidem. Ryzyko hiperamonemii może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki mogące wywołać hiperamonemię (np. kwas walproinowy) lub którzy mają zaburzenia cyklu mocznikowego lub osłabioną aktywność mitochondriów w wątrobie. W przypadku pacjentów, u których podczas leczenia zonisamidem wystąpi niewyjaśniona ospałość lub zmiany stanu psychicznego, zaleca się wzięcie pod uwagę encefalopatii na tle hiperamonemii i oznaczenie stężenia amoniaku.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania zonisamidu u dorosłych pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, takie jak topiramamat lub acetazolamid, gdyż nie ma wystarczających danych, które pozwoliłyby wykluczyć ryzyko interakcji farmakodynamicznych (patrz również punkt 4.4 Dzieci i młodzież oraz punkt 4.5).

#### Udar cieplny

Opisywano przypadki zmniejszonego pocenia się i zwiększenia temperatury ciała, głównie u dzieci i młodzieży (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 „Dzieci i młodzież”). Należy zachować ostrożność u dorosłych, jeśli przepisuje się zonisamid z innymi produktami leczniczymi predysponującymi pacjentów do zaburzeń homeostazy cieplnej (np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym), patrz również punkt 4.4 „Dzieci i młodzież”.

#### Zapalenie trzustki

U pacjentów otrzymujących zonisamid, u których wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia trzustki, zaleca się kontrolowanie aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. W razie jawnych objawów zapalenia trzustki bez innej oczywistej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania zonisamidu oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

#### Rabdomioliza

U pacjentów otrzymujących zonisamid, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie (z gorączką lub bez gorączki), zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności kinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i braku innych uchwytnych przyczyn, takich jak uraz lub napady typu grand mal, należy rozważyć zakończenie podawania zonisamidu oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia zonisamidem oraz przez jeden miesiąc po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6). Zonisamidem nie wolno stosować u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i tylko gdy możliwa korzyść z leczenia uzasadnia ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczne informacje na temat możliwego wpływu zonisamidu na płód, a związany z tym bilans zagrożeń i korzyści należy omówić z pacjentką przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjentki planujące ciążę powinny skonsultować się ze specjalistą w celu weryfikacji sposobu leczenia zonisamidem i rozważenia innych opcji terapeutycznych. Lekarz prowadzący leczenie zonisamidem

powinien upewnić się, że pacjentka uzyskała pełną informację o konieczności stosowania właściwej, skutecznej metody zapobiegania ciąży i powinien przeanalizować trafność doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego w odniesieniu do stanu klinicznego danej pacjentki.

#### Masa ciała

Zonisamid może powodować zmniejszenie masy ciała. U pacjentów, u których stosowanie zonisamidu powoduje zmniejszenie masy ciała lub niedowagę, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych lub zwiększenie spożycia pokarmów. Jeśli nastąpi znaczne niepożądane zmniejszenie masy ciała, należy rozważyć odstawienie zonisamidu. Zmniejszenie masy ciała może być poważniejsze u dzieci (patrz punkt 4.4 „Dzieci i młodzież”).

#### Dzieci i młodzież

Wymienione wyżej ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się również do dzieci i młodzieży. Niżej wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności mają większe znaczenie dla dzieci i młodzieży.

#### *Udar cieplny i odwodnienie*

##### Zapobieganie przegrzaniu i odwodnieniu u dzieci

Zonisamid może spowodować zmniejszone pocenie się dziecka i jego przegrzanie, co bez kroków zaradczych może doprowadzić do uszkodzenia mózgu i śmierci. Dzieci są najbardziej narażone, zwłaszcza w trakcie upałów.

Jeśli dziecko otrzymuje zonisamid, należy:

- ♦ unikać przegrzania dziecka, zwłaszcza w czasie upałów
- ♦ unikać wykonywania przez dziecko intensywnych ćwiczeń fizycznych, zwłaszcza podczas upałów
- ♦ podawać dziecku do picia duże ilości zimniej wody
- ♦ nie podawać dziecku następujących produktów leczniczych:

inhibitorów anhidrazy węglanowej (takich jak topiramid i acetazolamid) oraz cholinolitycznych produktów leczniczych (takich jak klomipramina, hydroksyzyna, difenhydramina, haloperydol, imipramina i oksybutynina).

##### **JEŚLI U DZIECKA WYSTĄPI KTÓREKOLWIEK Z PONIŻSZYCH ZDARZEŃ, KONIECZNA JEST NATYCHMIASTOWA POMOC MEDYCZNA**

Skóra dziecka jest bardzo gorąca, przy czym poci się ono nieznacznie lub wcale albo dziecko jest splątane, ma kurcze mięśni lub przyspieszone bicie serca oraz przyspieszony oddech.

- ♦ Należy przenieść dziecko w chłodne, zacienione miejsce.
- ♦ Należy schładzać skórę dziecka wodą.
- ♦ Należy podać dziecku do picia zimną wodę.

Zmniejszenie pocenia się oraz zwiększenie temperatury ciała opisywano głównie u dzieci i młodzieży. W niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji, a część z nich zakończyła się zgonem. Większość zgłoszeń wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Lekarze powinni omówić z pacjentami i ich opiekunami potencjalnie poważny charakter udaru cieplnego, sytuacje, w których może on wystąpić oraz działania, które należy podjąć w razie wystąpienia jakichkolwiek jego objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy ostrzec pacjentów i opiekunów, aby zwracali uwagę na właściwe nawodnienie dziecka i unikali narażenia go na zbyt wysokie temperatury oraz forsowny wysiłek fizyczny, w zależności od kondycji pacjenta. Lekarze przepisujący zonisamid powinni zwrócić uwagę pacjenta i jego rodziców/opiekunów na ostrzeżenie w ulotce dla pacjenta dotyczące zapobiegania udarowi cieplnemu i przegrzewaniu dzieci. W razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów odwodnienia, skąpego pocenia się lub podwyższonej temperatury ciała, należy rozważyć przerwanie stosowania zonisamidu.

Zonisamidu nie należy stosować u dzieci jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej

i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

#### *Masa ciała*

Zmniejszenie masy ciała prowadzące do pogorszenia stanu ogólnego i zaprzestania przyjmowania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wiązało się z występowaniem przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania zonisamidu u dzieci i młodzieży z niedowagą (zdefiniowaną wg dostosowanych do wieku kategorii wskaźnika BMI wg WHO) lub zmniejszonym łaknieniem.

Częstość przypadków zmniejszenia masy ciała jest taka sama we wszystkich grupach wiekowych (patrz punkt 4.8), jednak ze względu na jej potencjalnie poważny charakter u dzieci, zaleca się kontrolowanie masy ciała w tej grupie pacjentów. U pacjentów, u których masa ciała nie zwiększa się zgodnie z krzywymi wzrostu, należy rozważyć suplementację diety lub zwiększenie ilości przyjmowanych pokarmów. W przeciwnym razie należy odstawić zonisamid.

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 20 kg. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia dzieci w wieku 6 lat i starszych o masie ciała poniżej 20 kg. Długoterminowy wpływ utraty masy ciała na wzrost i rozwój dzieci jest nieznan.

#### *Kwasica metaboliczna*

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu występuje częściej i jest poważniejsze u dzieci i młodzieży. Należy oznaczać i monitorować stężenie wodorowęglanów w surowicy w tej grupie pacjentów (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 „Kwasica metaboliczna”, a częstość niskiego stężenia wodorowęglanów, patrz punkt 4.8). Odległy wpływ niskiego stężenia wodorowęglanów na wzrost i rozwój jest nieznan.

Zonisamidu nie należy stosować u dzieci i młodzieży jednocześnie z innymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramatem lub acetazolamid (patrz punkt 4.5).

#### *Kamienie nerkowe*

U dzieci i młodzieży leczonych zonisamidem występowały kamienie nerkowe (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 „Kamienie nerkowe”).

U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może być zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak kolka nerkowa, ból w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Kamica nerkowa może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia nerek. Do czynników ryzyka kamicy nerkowej należą: tworzenie kamieni w przeszłości oraz kamica nerkowa i hiperkalcemia w wywiadzie rodzinnym. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza o powstaniu kamieni w trakcie leczenia zonisamidem.

Ryzyko tworzenia kamieni, zwłaszcza u osób z czynnikami predysponującymi, może zmniejszać zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu. Lekarz zdecyduje, czy należy wykonać badanie ultrasonograficzne nerek. W razie wykrycia kamieni nerkowych, należy przerwać stosowanie zonisamidu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U dzieci i młodzieży występowały zwiększone wartości parametrów wątrobowych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gamma – glutamylotransferazy (GGT) oraz stężenia bilirubiny, jednak bez wspólnego schematu w przypadku wartości powyżej górnej granicy normy. Mimo to, w razie podejrzenia zdarzeń wątrobowych należy ocenić czynność wątroby i rozważyć przerwanie stosowania zonisamidu.

#### *Funkcje poznawcze*

U pacjentów z padaczką zaburzenia procesów poznawczych są związane z pierwotną patologią i (lub) stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym. W kontrolowanym placebo badaniu zonisamidu z udziałem dzieci i młodzieży odsetek pacjentów z upośledzeniem procesów poznawczych był większy w grupie zonisamidu niż w grupie placebo.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy uważa się go za

„wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Wpływ zonisamidu na enzymy układu cytochromu P450

Badania *in vitro* mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było w przybliżeniu co najmniej dwukrotnie większe niż istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że zonisamid nie będzie wpływał na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem układu cytochromu P450, co wykazano w warunkach *in vivo* w odniesieniu do karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

### Możliwy wpływ zonisamidu na działanie innych produktów leczniczych

#### *Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze*

U pacjentów z padaczką zonisamid w stężeniu stacjonarnym nie powodował istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani sodu walproinian.

#### *Doustne środki antykoncepcyjne*

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotniczek zonisamid w stężeniu stacjonarnym nie wpływał na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

#### *Inhibitory anhidrazy węglanowej*

Zonisamid należy stosować ostrożnie u dorosłych leczonych jednocześnie inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramatem i acetazolamid, gdyż dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.4).

Zonisamidu nie należy stosować u dzieci i młodzieży jednocześnie z innymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, np. topiramatem lub acetazolamidem (patrz punkt 4.4 „Dzieci i młodzież”).

#### *Substrat glikoproteiny P (P-gp)*

Badanie *in vitro* wskazuje, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu MDR1), którego wartość  $IC_{50}$  wynosi 267  $\mu\text{mol/l}$ , więc może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia zonisamidem bądź podczas zmiany dawki zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na zonisamid

W badaniach klinicznych jednoczesne stosowanie lamotryginy wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Jednoczesne stosowanie zonisamidu i innych produktów leczniczych, które mogą prowadzić do kamicy moczowej, może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, dlatego należy unikać takiego leczenia skojarzonego.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo również przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dlatego związki, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu:

- Indukcja enzymatyczna. Ekspozycja na zonisamid jest mniejsza u pacjentów z padaczką, którzy otrzymują produkty lecznicze indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital. Nie wydaje się, aby działanie takie było istotne klinicznie w przypadku dołączania zonisamidu do stosowanego leczenia. Jeśli jednak do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych lub innych leków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4, może wystąpić zmiana stężenia zonisamidu i może być konieczna

modyfikacja jego dawki. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, stan pacjenta należy ściśle monitorować i zmodyfikować dawkę zonisamidu oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.

- Hamowanie izoenzymu CYP3A4. Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wpływają w sposób istotny klinicznie na farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Po osiągnięciu stężenia stacjonarnego zonisamidu podawanego w jednorazowej dawce zdrowym ochotnikom, nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) na jego parametry farmakokinetyczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania zonisamidu i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 modyfikacja dawkowania zonisamidu nie jest zwykle konieczna.

#### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia zonisamidem i przez miesiąc po jego zakończeniu.

Zonisamidu nie wolno stosować u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i tylko gdy możliwa korzyść z leczenia uzasadnia ryzyko dla płodu. Pacjentki w wieku rozrodczym leczone zonisamidem powinny uzyskać specjalistyczną poradę medyczną. Kobiety planujące ciążę powinny skonsultować się ze swoim lekarzem specjalistą w celu zweryfikowania konieczności stosowania zonisamidu i rozważenia innych opcji leczenia.

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych, należy unikać nagłego przerwania leczenia zonisamidem, gdyż może to spowodować wystąpienie drgawek z odstawienia i poważnych powikłań u matki i nienarodzonego dziecka. Ryzyko wad wrodzonych u dzieci matek otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze zwiększa się 2-3-krotnie. Najczęściej zgłaszany jest rozszczep wargi, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego i wady cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może wiązać się z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

#### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania zonisamidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Dane z badania rejestrowego wskazują na zwiększony odsetek dzieci z niską urodzeniową masą ciała, dzieci urodzonych przedwcześnie lub dzieci zbyt małych (z niską urodzeniową masą i długością ciała) w stosunku do wieku płodowego (ang. small for gestational age, SGA). Ten zwiększony odsetek wynosi w porównaniu z dziećmi matek leczonych samą lamotryginą, od około 5% do 8% dla dzieci z niską urodzeniową masą ciała, od około 8% do 10% dla dzieci urodzonych przedwcześnie i od około 7% do 12% w odniesieniu do SGA.

Zonisamidu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne i jeśli potencjalne korzyści uzasadniają ryzyko dla płodu. Jeżeli zonisamid przepisany jest do stosowania w okresie ciąży, pacjentki należy szczegółowo poinformować o możliwości jego szkodliwego działania na płód, stosować najmniejszą skuteczną dawkę i ściśle kontrolować przebieg leczenia.

#### Karmienie piersią

Zonisamid przenika do mleka kobiecego w stężeniu podobnym do stężenia w osoczu. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/nie podejmować stosowania zonisamidu. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie, karmienia piersią nie należy wznawiać wcześniej niż po upływie jednego miesiąca od zakończenia leczenia zonisamidem.

## Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu zonisamidu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmiany parametrów płodności (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu zonisamidu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ jednak niektóre osoby mogą odczuwać senność lub mieć trudności z koncentracją, zwłaszcza na początku leczenia bądź po zwiększeniu dawki, pacjentów należy pouczyć, aby zachowali ostrożność podczas czynności wymagających skupienia uwagi, tj. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zonisamid podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych; ponad 400 spośród nich otrzymywało zonisamid przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu zonisamidu do obrotu w Japonii od roku 1989 i w USA od roku 2000.

Należy pamiętać, że zonisamid jest pochodną benzizoksazolu z grupą sulfonamidową. Do ciężkich reakcji niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, należą: wysypka, reakcja alergiczna i poważne zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczna, w bardzo rzadkich przypadkach prowadząca do zgonu (patrz punkt 4.4).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych badaniach dotyczących terapii wspomagającej, były senność, zawroty głowy i jadłowstręt. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w randomizowanym, kontrolowanym badaniu porównującym monoterapię zonisamidem i karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu, było zmniejszenie stężenia wodorowęglanów, zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała. Częstość znacznie zmniejszonego stężenia wodorowęglanów w surowicy (zmniejszenie stężenia do <17 mEq/l i o >5 mEq/l) wynosiła 3,8%. Częstość znacznego zmniejszenia masy ciała o co najmniej 20% wynosiła 0,7%.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem zonisamidu, notowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu zonisamidu do obrotu. Częstości określono następująco:

bardzo często	≥1/10
często	≥1/100 do <1/10
niezbyt często	≥1/1000 do <1/100
rzadko	≥1/10 000 do <1/1000
bardzo rzadko	<1/10 000
częstość nieznaną	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

**Tabela 4. Działania niepożądane związane ze stosowaniem zonisamidu w leczeniu wspomagającym, zgłaszane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu zonisamidu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i			Zapalenie płuc	

<b>zarażenia pasożytnicze</b>			Zakażenie dróg moczowych	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		Wybroczyny		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Pobudzenie Drażliwość Stan splątania Depresja	Chwiejność afektu Lęk Bezsensowność Zaburzenia psychiatryczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenie	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Napady grand mal Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy
<b>Zaburzenia oka</b>	Podwójne widzenie			Jaskra zamykającego się kąta Ból oka Krótkowzroczność Niewyraźne widzenie Zmniejszenie ostrości wzroku
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Ból brzucha Zaparcie Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Uszkodzenie komórek wątrobowych

			Kamica żółciowa	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka Świąd Łysienie		Brak pocenia się Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				Rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Zmęczenie Choroba grypopodobna Gorączka Obrzęki obwodowe		
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				Udar cieplny

Poza wymienionymi działaniami niepożądanymi u osób otrzymujących zonisamid wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (ang. Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients, SUDEP).

**Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane w randomizowanym, kontrolowanym badaniu porównującym skuteczność monoterapii zonisamidem z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu**

<b>Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA†)</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			Zakażenie dróg moczowych Zapalenie płuc
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Leukopenia Małopłytkowość

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Zmniejszone łaknienie	Hipokaliemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Pobudzenie Depresja Bezsensowność Zmiany nastroju Lęk	Stan splątania Ostra psychoza Agresja Myśli samobójcze Omamy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność Spowolnienie umysłowe Zaburzenia uwagi Parestezje	Oczopląs Zaburzenia mowy Drżenie Drgawki
<b>Zaburzenia oka</b>		Podwójne widzenie	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			Zaburzenia oddechowe
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Zaparcie Biegunka Niestrawność Nudności Wymioty	Ból brzucha
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka	Świąd Wybroczyny
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Zmęczenie Gorączka Drażliwość	
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

† MedDRA wersja 13.1

#### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 osób w podeszłym wieku wykazała u nich względnie większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu niż w grupie pacjentów dorosłych.

Przegląd danych uzyskanych po wprowadzeniu zonisamidu do obrotu wynika, że u osób w wieku 65 lat lub starszych większa (w porównaniu z populacją ogólną) jest częstość następujących zdarzeń: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

##### *Dzieci i młodzież*

Profil działań niepożądanych zonisamidu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat w kontrolowanych placebo

badaniach klinicznych był zgodny z profilem określonym dla dorosłych. W grupie 465 pacjentów w bazie danych dotyczącej dzieci (obejmującej dalszych 67 pacjentów z fazy kontynuacyjnej kontrolowanego badania klinicznego) odnotowano 7 zgonów (1,5%, 14,6/1000 pacjentolat): 2 przypadki stanu padaczkowego, z których jeden był związany ze znacznym zmniejszeniem masy ciała (10% w ciągu 3 miesięcy) u pacjenta ze wcześniejszą niedowagą oraz związanym z tym zaprzestaniem przyjmowania leków; 1 przypadek urazu głowy/krwiaka oraz 4 zgony pacjentów z historią czynnościowych deficytów neurologicznych o różnym podłożu (2 przypadki posocznicy/niewydolności narządowej spowodowanej zapaleniem płuc, 1 przypadek nagłej nieoczekiwanej śmierci w padaczce (SUDEP) oraz 1 w wyniku urazu głowy). Ogółem, u 70,4% dzieci, które otrzymywały zonisamid w kontrolowanym badaniu lub otwartym badaniu kontynuacyjnym wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie zmniejszenia stężenia wodorowęglanów poniżej 22 mmol/l, wymagające leczenia. Okres trwania obniżonego stężenia wodorowęglanów był również długi (mediana 188 dni).

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych od 420 dzieci (183 w wieku od 6 do 11 lat oraz 237 w wieku od 12 do 16 lat, średni czas ekspozycji około 12 miesięcy) wykazała względnie częstsze przypadki zapalenia płuc, odwodnienia, zmniejszonego pocenia się, nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, zapalenia ucha środkowego, zapalenia gardła, zapalenia zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, krwawienia z nosa, zapalenia błony śluzowej nosa, bólu w jamie brzusznej, wymiotów, wysypki i egzemy oraz gorączki niż w populacji dorosłych (głównie u dzieci w wieku poniżej 12 lat) oraz małą częstość niepamięci, zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, powiększenia węzłów chłonnych oraz małopłytkowości. Częstość zmniejszenia masy ciała o 10% lub więcej wynosiła 10,7% (patrz punkt 4.4). W niektórych przypadkach zmniejszenia masy ciała występowało opóźnienie w przejściu do kolejnego stadium w skali Tannera oraz w dojrzewaniu kości.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Odnotowano przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bez objawów klinicznych, zwłaszcza jeśli niezwłocznie wywołano wymioty lub wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach po przedawkowaniu występowały objawy, takie jak senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączka, bradykardia, zmniejszenie wydolności nerek, niedociśnienie tętnicze i depresja oddechowa. U pacjenta, który przedawkował zonisamid i klonazepam, po około 31 godzinach oznaczono bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml), śpiączkę i depresję oddechową; jednak po pięciu dniach pacjent odzyskał przytomność i nie stwierdzono trwałych następstw.

#### Leczenie

Nie ma dostępnej swoistej odtrutki na przedawkowanie zonisamidu. W razie podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, z zachowaniem standardowych środków ostrożności w celu zabezpieczenia drożności dróg oddechowych. Wskazane jest leczenie podtrzymujące, z częstym kontrolowaniem parametrów życiowych i ścisłą obserwacją. Zonisamid ma długi okres półtrwania w fazie eliminacji, jego działanie może utrzymywać się przez długi czas. Wprawdzie nie prowadzono formalnych badań postępowania po przedawkowaniu, ale u pacjenta z zaburzeniami czynności nerek hemodializa zmniejszyła stężenie zonisamidu w osoczu i można rozważać jej zastosowanie w przypadku przedawkowania, jeżeli jest to

klinicznie uzasadnione.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe,  
kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym, wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Pod względem struktury chemicznej nie jest podobny do innych leków przeciwpadaczkowych.

#### Mechanizm działania

Mechanizm działania zonisamidu nie został w pełni wyjaśniony, ale wydaje się, że działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe i wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych, ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid moduluje również proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

#### Działania farmakodynamiczne

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnych układach doświadczalnych i u wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone. Badania wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny, zonisamid działa preferencyjnie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Monoterapia napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione*  
Skuteczność zonisamidu w monoterapii wykazano w badaniu równoważności terapii (*non-inferiority*) w grupach równoległych, z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu, przeprowadzonym u 583 dorosłych osób z nowo rozpoznanymi napadami częściowymi, przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w uogólnione napady toniczno-kloniczne. Uczestników badania przydzielano losowo do grup otrzymujących karbamazepinę i zonisamid przez okres do 24 miesięcy, w zależności od odpowiedzi na leczenie. Badanym zwiększano dawkowanie do docelowej dawki początkowej 600 mg karbamazepiny lub 300 mg zonisamidu. Badanym, u których wystąpił napad, dawkę zwiększano do kolejnej dawki docelowej wynoszącej 800 mg karbamazepiny lub 400 mg zonisamidu. Jeśli napad się powtórzył, dawkę zwiększano do maksymalnej dawki docelowej 1200 mg karbamazepiny lub 500 mg zonisamidu. Badani, u których napady nie wystąpiły w ciągu 26 tygodni stosowania dawki docelowej, nadal otrzymywali tę dawkę przez kolejne 26 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono główne wyniki tego badania:

**Tabela 6 Wyniki badania 310 dotyczącego skuteczności zonisamidu w monoterapii**

	<b>Zonisamid</b>	<b>Karbamazepina</b>		
n (populacja ITT)	281	300		
<b>6 miesięcy bez napadów</b>			<b>Różnica</b>	<b>CI<sub>95%</sub></b>
Populacja PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Populacja ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤4 napady w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%

>4 napady w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
<b>12 miesięcy bez napadów</b>				
Populacja PP	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
Populacja ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
≤4 napady w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
>4 napady w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
<b>Rodzaje napadów (6 miesięcy bez napadów - populacja PP)</b>				
Wszystkie częściowe	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Częściowe proste	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Częściowe złożone	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Wszystkie uogólnione toniczno-kloniczne	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Wtórne toniczno-kloniczne	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Uogólnione toniczno-kloniczne	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP – populacja wyodrębniona zgodnie z protokołem badań (ang. per protocol);

ITT – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intent to Treat)

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy

#### *Leczenie wspomagające napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione u dorosłych*

Skuteczność zonisamidu u dorosłych wykazano w 4 kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą, trwających do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę. Wyniki badań wskazują, że mediana zmniejszenia częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki zonisamidu, a podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

#### Dzieci i młodzież

#### *Leczenie wspomagające napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione u dzieci i młodzieży (w wieku co najmniej 6 lat)*

Skuteczność zonisamidu u dzieci i młodzieży (w wieku co najmniej 6 lat) wykazano w trwającym do 24 tygodni, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą obejmującym 207 pacjentów. W trakcie 12-tygodniowego okresu stosowania stałej dawki u 50% pacjentów leczonych zonisamidem oraz u 31% pacjentów otrzymujących placebo uzyskano redukcję częstości napadów o 50% lub więcej w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Do swoistych zdarzeń niepożądanych, napotkanych w badaniach u dzieci i młodzieży, należą: zmniejszenie łaknienia i masy ciała, zmniejszone stężenie wodorowęglanów, zwiększone ryzyko powstania kamieni nerkowych oraz odwodnienie. Wszystkie wymienione działania, a szczególnie zmniejszenie masy ciała, mogą mieć szkodliwy wpływ na wzrost i rozwój oraz mogą prowadzić do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia. Ogółem, dane dotyczące odległego wpływu na wzrost i rozwój, są ograniczone.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wchłanianie zonisamidu po podaniu doustnym jest niemal całkowite. Maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje zazwyczaj w ciągu 2 do 5 godzin od podania. Uważa się, że metabolizm pierwszego przejścia jest nieznaczący. Szacuje się, że biodostępność bezwzględna wynosi

około 100%. Wprawdzie pokarm nie wpływa na biodostępność zonisamidu po podaniu doustnym, jednak może opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i  $C_{max}$  zonisamidu zwiększają się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Zwiększenie tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większe od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysyceniowego wiązania zonisamidu przez erytrocyty. Stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 13 dni. Po podaniu pojedynczej dawki obserwowano kumulację nieznacznie większą niż spodziewana.

### Dystrybucja

U ludzi zonisamid wiąże się z białkami osocza w 40-50%. W badaniach *in vitro* wykazano, że wiązanie nie zmienia się w obecności różnych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny i walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na znaczącą dystrybucję zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty: osocze wynosi około 15 przy małych stężeniach i około 3 w przypadku większych stężeń.

### Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzoksazolowego leku macierzystego przez izoenzym CYP3A4 z wytworzeniem 2-sulfamiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Lek macierzysty i SMAP mogą dodatkowo podlegać glukuronidacji. Metabolity niewykrywalne w osoczu nie mają aktywności przeciwdrgawkowej. Nie dowiedziono, aby zonisamid pobudzał swój metabolizm.

### Wydalenie

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji przy nieobecności induktorów CYP3A4 wynosi około 60 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest niezależny od dawki i nie zmienia się w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahania stężeń w surowicy lub osoczu w okresie dawkowania są niewielkie (<30%). Metabolity zonisamidu i niezmienny lek wydane są głównie w moczu. Klirens nerkowy niezmiennego zonisamidu jest względnie mały (około 3,5 ml/min), a około 15-30% dawki zostaje wydalone w postaci niezmiennego.

### Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na zonisamid zwiększa się w czasie, aż do uzyskania stanu stacjonarnego po upływie około 8 tygodni. Wydaje się, że po przyjęciu takich samych dawek stężenie zonisamidu w surowicy w stanie stacjonarnym u osób o większej masie ciała jest mniejsze, ale różnica ta jest stosunkowo niewielka. Wiek ( $\geq 12$  lat) oraz płeć (po uwzględnieniu masy ciała) nie wpływają w widoczny sposób na ekspozycję na zonisamid pacjentów z padaczką w okresie stosowania stałej dawki leku. Modyfikacja dawki podczas stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, w tym induktorów CYP3A4, nie jest konieczna.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zonisamid zmniejsza średnią częstość napadów drgawkowych w ciągu 28 dni, a zmniejszenie to jest proporcjonalne (w sposób logarytmiczno-liniowy) do średniego stężenia zonisamidu.

### Szczególne grupy pacjentów

*U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek* stwierdzono dodatnią korelację klirensu nerkowego zonisamidu w pojedynczych dawkach z klirensem kreatyniny. U osób z klirensem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie wartości AUC zonisamidu w osoczu o 35% (patrz punkt 4.2).

*U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby* nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu.

*Osoby w podeszłym wieku.* Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów

farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i w podeszłym wieku (65-75 lat).

*Dzieci i młodzież (w wieku 5-18 lat).* Ograniczone dane wskazują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, którym podawano zonisamid w dawkach dobowych 1,7 lub 12 mg/kg mc. podzielonych na dawki pojedyncze aż do uzyskania stanu stacjonarnego, są podobne do parametrów obserwowanych u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na psach (ale nie w badaniach klinicznych) obserwowano związane z nasilonym metabolizmem zmiany dotyczące wątroby (powiększenie, zmianę barwy na ciemnobrązową, nieznaczne powiększenie hepatocytów z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), po ekspozycji podobnej, jak uzyskiwana w warunkach klinicznych.

Nie stwierdzono działania genotoksycznego ani rakotwórczego zonisamidu.

Zonisamid powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz śmierć zarodków u małp, gdy podawany był w okresie organogenezy w dawkach prowadzących do uzyskania stężeń w osoczu ciężarnych samic podobnych lub mniejszych od stężeń terapeutycznych u ludzi.

W badaniu toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u młodych szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała, zmiany histopatologiczne nerek, zmiany parametrów kliniczno-patologicznych oraz zmiany w zachowaniu dla ekspozycji podobnej do uzyskiwanej u dzieci otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę. Zmiany histopatologiczne nerek oraz parametrów kliniczno-patologicznych uznano za związane z hamowaniem aktywności anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Działania na tym poziomie dawkowania ustępowały w okresie zdrowienia. Po zastosowaniu większych dawek (ekspozycja systemowa 2-3-krotnie większa niż ekspozycja terapeutyczna) zmiany histopatologiczne w obrębie nerek były znacznie większe i tylko częściowo przemijające. Większość działań niepożądanych obserwowanych u młodych szczurów była podobna do tych, które notowano w badaniu toksyczności zonisamidu u dorosłych szczurów po zastosowaniu dawek wielokrotnych, ale obecność mas szklanych w kłębuszkach nerkowych oraz rozrost komórek przejściowych obserwowano tylko u młodych szczurów. Na tym wyższym poziomie dawkowania wykazano u młodych szczurów osłabienie wzrostu, zdolności uczenia się oraz parametrów rozwojowych. Działania te uznano za prawdopodobnie związane ze zmniejszeniem masy ciała i nasileniem działań farmakologicznych zonisamidu w maksymalnej tolerowanej dawce.

U szczurów obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz miejsc implantacji po ekspozycji odpowiadającej maksymalnej dawce terapeutycznej u ludzi; nieregularne cykle rujowe i zmniejszenie liczby żywych płodów występowały po ekspozycji trzy razy wyższej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Uwodorniony olej roślinny  
Sodu laurylosiarczan

#### Kapsułka

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

#### Tusz (Zonisamide Sandoz, 100 mg)

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

Tusz (Zonisamide Sandoz, 50 mg)

Szelak

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tusz (Zonisamide Sandoz, 25 mg)

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zonisamide Sandoz, 25 mg

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 14, 28 i 56 kapsułek, twardych, w tekturowym pudełku.

Zonisamide Sandoz, 50 mg

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 14, 28 i 56 kapsułek, twardych, w tekturowym pudełku.

Zonisamide Sandoz, 100 mg

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 28, 56, 98 i 196 kapsułek, twardych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zonisamide Sandoz, 25 mg      Pozwolenie nr 23400

Zonisamide Sandoz, 50 mg      Pozwolenie nr 23401  
Zonisamide Sandoz, 100 mg      Pozwolenie nr 23402

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.09.2016 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.03.2021 r.